

Mise au point

Les fluctuations non motrices de la maladie de Parkinson

T. Witjas, E. Kaphan, J.P. Azulay

Adresse : P le de Neurosciences cliniques, CHU Timone, Marseille.

Correspondance : T. WITJAS, CHU Timone, Pôle de Neurosciences cliniques, service de neurologie et pathologie du mouvement, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 05. E-mail: tatiana.witjas@ap-hm.fr

RÉSUMÉ

Les fluctuations non motrices sont des manifestations non motrices survenant de façon concomitante ou indépendante des fluctuations motrices au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson. Longtemps sous-estimées, il est actuellement reconnu qu'elles sont précoces, fréquentes et parfois même plus gênantes que les fluctuations motrices. Elles sont divisées en 3 sous-groupes : dysautonomiques, cognitivo-psychiques et sensitivo-douloureuses. L'identification de ces manifestations, polymorphes dans leur expression clinique, est importante car elles peuvent parfois mimer des urgences cardiaques ou digestives. Leur physiopathologie n'est pas parfaitement élucidée. Le rôle modulateur du système dopaminergique sur d'autres systèmes (sérotoninergique, adrénergique) pourrait être impliqué d'autant plus que les fluctuations non motrices sont généralement sensibles aux adaptations des traitements dopaminergiques. La stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques semble être très efficace sur les fluctuations douloureuses, dysautonomiques et cognitives, mais serait moins influente sur les fluctuations psychiques. Le développement de nouveaux outils qui permettront de dépister plus précocement les fluctuations non motrices est indispensable pour améliorer la prise en charge de ce type de complications de la maladie de Parkinson à un stade avancé car elles sont encore largement sous-estimées.

Mots-clés : Maladie de Parkinson • Fluctuations non motrices • Symptômes non moteurs • Échelles d'évaluation

SUMMARY

Non-motor fluctuations in Parkinson's disease.

T. Witjas, E. Kaphan, J.P. Azulay, Rev Neurol (Paris) 2007; 163: 8-9, 846-850

Nonmotor fluctuations (NMF) in Parkinson's disease are nonmotor symptoms that occur in coincidence with motor fluctuations or independently. Long underassessed, NMF are now recognized as frequent and sometimes involving a greater degree of disability than motor fluctuations. They can be classified in three categories: dysautonomic, cognitive/psychiatric and sensory/pain. Recognition of these nonmotor fluctuations as part of Parkinson's disease has important implications. Some symptoms such as dyspnea, chest pain, or abdominal pains can mimic cardiac or gastrointestinal emergencies. The underlying pathogenic mechanisms of NMF are not well known. The dopaminergic system is probably involved via modulation of other systems (serotonergic, adrenergic) since NMF usually respond to dopaminergic treatment. Subthalamic nucleus deep brain stimulation alleviates NMF — particularly sensory, dysautonomic and cognitive fluctuations — while psychic fluctuations respond less consistently to this treatment. The development of new instruments that enable a comprehensive and precocious assessment of NMF is important for optimized management of advanced Parkinson's disease.

Keywords: Parkinson's disease • Nonmotor fluctuations • Nonmotor symptoms • Assessment scales

Introduction

Une des difficultés thérapeutiques majeures de la maladie de Parkinson est la prise en charge des dyskinésies et des fluctuations motrices (FM). Cependant, il existe aussi d'autres symptômes fluctuants non moteurs qui surviennent de façon concomitante ou indépendante des FM et qui

peuvent complexifier la prise en charge thérapeutique. En effet, ces fluctuations non motrices (FNM) peuvent parfois être au premier plan et mimer des pathologies cardiaques, digestives ou psychiatriques. Elles sont source d'inquiétude pour les patients et leur entourage qui ne les relient pas toujours à la maladie. Leur reconnaissance précoce par le neurologue est néces-

saire, afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique de la maladie de Parkinson.

Historique

Les symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson étaient rapportés dès la description princeps de James Parkinson

(Parkinson, 1817). En 1882, Ball reconnaissait l'existence d'hallucinations, de troubles de l'humeur ou de troubles cognitifs dont l'intensité fluctuait avec le tremblement ou l'aggravation motrice (Ball, 1882). L'avènement de la lévodopa, son efficacité sur la triade motrice puis l'apparition des complications motrices, ont contribué à focaliser durablement l'attention sur les symptômes moteurs de l'affection. C'est seulement en 1976 que Marsden et Parkes (1976) rapportaient l'existence de phénomènes non moteurs qui accompagnaient les fluctuations motrices. Ensuite, ont été successivement rapportées des manifestations dysautonomiques (variabilité tensionnelle, dyspnée, dysurie), douloureuses ou des variabilités de l'humeur fluctuant avec l'état moteur (Baratti et Calzetti, 1984 ; Goetz *et al.*, 1986 ; Cantello *et al.*, 1986 ; Quinn *et al.*, 1986). La première classification prenant en compte l'ensemble de ces manifestations fut réalisée en 1993 par Riley et Lang.

Classification des fluctuations non motrices

Selon Riley et Lang (1993), les FNM se divisent en 3 sous-groupes : les fluctuations dysautonomiques, cognitivo-psychiques et sensitivo-douloureuses. Les principales FNM et leur fréquence sont décrites dans le *tableau I*.

Les fluctuations dysautonomiques

Les fluctuations dysautonomiques sont les plus fréquentes et peuvent être regroupées selon l'appareil concerné (*Tableau II*). Elles sont considérées comme étant parmi les fluctuations les plus gênantes. Ce type de FNM est important à reconnaître car elles peuvent mimer des urgences médicales ou chirurgicales. Ainsi, des douleurs thoraciques ou des crises de dyspnée liées aux phases « off » sévères peuvent être prises pour une urgence cardiovasculaire. Certains patients peuvent présenter des douleurs abdominales aiguës très prévalentes sur le syndrome moteur, entraînant de nombreuses explorations. Les crises sudorales sont les fluctuations dysautonomiques les plus fréquemment retrouvées et sont liées au stade « off » mais aussi aux

Tableau I. Principales fluctuations non motrices (d'après Witjas *et al.*, 2002).

Symptômes principaux	Fréquence (p. 100)	Fréquence durant « off » (p. 100)
Anxiété	66	88
Sueurs	64	59
Ralentissement idéatoire	58	83
Fatigue	56	75
Akathisie	54	63
Irritabilité	52	88
Hallucinations	49	25

Tableau II. Fluctuations dysautonomiques.

Cardiovasculaires	Pneumologiques	Digestives	Urinaires	Autres
Palpitations	Dyspnée	Douleur abdominale	Impériosité	Crise sudorale
Oppression thoracique	Stridor	Gonflement	Dysurie	Sensation distale de chaud de froid
Œdème des MI	Toux sèche	Dysphagie	Pollakiurie	Trouble de l'accommodation
Hypertension		Pyrosis		Flou visuel
Hypotension		Nausée		
Pâleur		Hypersialorrhée		
Flush		Xérostomie		
		Ténesme		
		Anisme		
		Flatulence		
		Éructation		
		Fringale		

MI : membres inférieurs.

crises de dyskinésies (Sage et Mark, 1995 ; Raudino, 2001 ; Witjas *et al.*, 2002). Elles entraînent une gêne fonctionnelle et sociale importante (Swinn *et al.*, 2003).

Les fluctuations cognitivo-psychiques (*Tableau III*)

Parmi les fluctuations cognitives, on notera principalement le ralentissement idéatoire ainsi que les difficultés de mémorisation au moment de la phase « off » (Brown *et al.*, 1984). Cependant, ces difficultés cognitives liées au « off » font l'objet de controverse. En effet, certains auteurs ont décrit une diminution des performances intellectuelles en phase « on » (Poewe *et al.*, 1991). Parmi les fluctuations psychiques, l'anxiété liée au blocage moteur est très fréquemment rapportée (± 70 p. 100) selon plusieurs études et la gêne engen-

Tableau III. Fluctuations cognitivo-psychiques.

Cognitives	Psychiques
Ralentissement idéatoire	Anxiété
Difficulté de mémorisation	Tristesse
Vide mental	Fatigue
Défilement rapide de la pensée	Irritabilité
	Hallucinations
	Euphorie
	Hyperactivité
	Hypomanie
	Lassitude
	Aboulie
	Attaque de panique
	Mutisme
	Agressivité

drée serait parfois plus sévère que celle produite par les fluctuations motrices (Riley et Lang, 1993 ; Marricle *et al.*, 1995 ; Witjas *et al.*, 2002 ; Richard *et al.*, 2004). Cette anxiété, qui est souvent corrélée au handicap moteur, peut parfois aboutir à de véritables attaques de panique (Riley et Lang, 1993 ; Vasquez *et al.*, 1993). Les fluctuations de l'humeur se manifestent par des épisodes aigus de tristesse voire d'idées suicidaires pendant les phases « off » (Menza *et al.*, 1990 ; Racette *et al.*, 2002). En phase « on », ces symptômes peuvent céder la place à une hyperactivité ou même à une hypomanie avec euphorie (Maricle *et al.*, 1995). Ces fluctuations thymiques du « on » et du « off » peuvent être majeures, entraînant parfois une conduite addictive dans la prise des traitements (Azulay *et al.*, 2007). La fatigue fluctuant avec l'état moteur est un symptôme que les patients parkinsoniens décrivent souvent, parfois de façon précoce (Karlsen *et al.*, 1999). Au moyen d'un auto questionnaire, Stacy *et al.* (2005) ont montré que la fatigue ainsi que le tremblement et les troubles de l'équilibre étaient les trois symptômes les plus fréquemment associés à l'akinésie de fin de dose chez des patients souffrant d'une maladie de Parkinson depuis moins de 5 ans. Cependant la fatigue chez le patient parkinsonien est un symptôme complexe (Lou *et al.*, 2003). Elle peut être confondue avec des épisodes fluctuants d'apathie ou d'aboulie. Des hallucinations, le plus souvent visuelles, peuvent survenir de façon concomitante aux phases « off » ou « on » (Fernandez et Stern, 1992). Cependant cette association entre les hallucinations et les fluctuations motrices est relativement rare (Fénelon *et al.*, 2000).

Les fluctuations sensitivo-douloureuses

Les fluctuations douloureuses sont parfois plus pénibles que les symptômes moteurs (Koller *et al.*, 1984). Elles surviennent pour la majorité d'entre elles pendant les phases « off » (Giuffrida *et al.*, 2005). L'akathisie, qui correspond à une impériosité à se mouvoir, est rapportée en moyenne chez 50 p. 100 des patients (Goetz *et al.*, 1986 ; Lang et Johnson, 1987 ; Witjas *et al.*, 2002). Les autres fluctuations sensitivo-douloureuses sont des sensations d'état ou de brûlures, des paresthésies ou des

douleurs diffuses à type de myalgies ou pseudo rhumatismales (Giuffrida *et al.*, 2005) mais améliorées par le traitement dopaminergique ce qui les distingue d'autres phénomènes douloureux non fluctuants de la maladie.

Prévalence et modalités d'évaluation

La prévalence des FNM est variable et dépend de la méthodologie utilisée. Dans une étude basée sur une question ouverte : « Quels sont les symptômes qui accompagnent vos états "off" ? », Hillen et Sage (1996) rapportent une prévalence de 17 p. 100 de FNM, alors que Raudino (2001) retrouve une prévalence de 47 p. 100 avec une méthode similaire. Deux autres études utilisant une méthode différente démontrent que les FNM sont constantes si le patient présente déjà des fluctuations motrices (Gunal *et al.*, 2002 ; Witjas *et al.*, 2002). Sur 85 patients, Gunal *et al.* (2002) rapportent que les FNM sont essentiellement corrélées aux variations de l'état moteur. La deuxième étude portait sur 50 patients parkinsoniens avec des fluctuations motrices, et était basée sur un questionnaire dirigé concernant différents symptômes non moteurs fluctuants répertoriés dans la littérature (Witjas *et al.*, 2002). Ce questionnaire recherchait systématiquement la présence de 54 types de FNM, divisés en 3 sous-groupes : 26 fluctuations dysautonomiques, 21 fluctuations cognitivo-psychiques et 7 fluctuations sensitivo-douloureuses. Pour chaque fluctuation rapportée par le patient, le lien avec l'état moteur « on », « off » ou dyskinétique était précisé. À la fin du questionnaire, il était demandé au patient d'évaluer la gêne engendrée pour chaque sous-groupe de fluctuations (motrices et non motrices). Les 50 patients, qui étaient tous à un stade avancé de la maladie (durée moyenne d'évolution : 12,5 ans), décrivaient tous des FNM (Tableau I). La majorité des fluctuations non motrices étaient corrélées à un état « off », sauf l'euphorie et l'hyperactivité préférentiellement liées au « on ». Pour la plupart des patients interrogés, les fluctuations motrices étaient les plus gênantes. Cependant, dans 28 p. 100 des cas, les FNM entraînaient un handicap plus sévère.

Les fluctuations non motrices ont longtemps été sous-estimées, probablement

parce qu'aucun outil ne permettait de les évaluer. L'Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS ; section IV B) permet de détecter l'existence de fluctuations uniquement motrices. Il était intéressant de pouvoir reconnaître ces fluctuations non motrices en raison de la gêne engendrée et de source d'inquiétude pour les patients et leur famille. Stacy *et al.* (2005) ont évalué l'intérêt du dépistage précoce des fluctuations motrices et non motrices au moyen d'un auto-questionnaire en comparaison d'une consultation neurologique habituelle. Cet auto-questionnaire comprenait 32 items moteurs et non moteurs (Tableau IV) apparaissant en fin de dose : 289 patients avec moins de 5 ans d'évolution furent inclus et terminèrent l'étude, 62 p. 100 avaient des fluctuations de fin de dose. À ce stade peu évolué de la maladie, les FNM étaient moins fréquentes que les FM. Les FNM les plus fréquemment rapportées étaient la fatigue, la lenteur de pensée et l'anxiété. Du point de vue méthodologique, l'outil le plus sensible était l'auto-questionnaire. Cette étude a l'intérêt de valider un outil de détection simple et sensible permettant un repérage aisé des manifestations motrices et non motrices de fin de dose. Une étude analogue française a trouvé des résultats similaires (Azulay *et al.*, 2005). Actuellement, un travail est en cours afin de réduire le nombre d'items de l'auto-questionnaire (de 32 items aux 16 items les plus pertinents) afin de faciliter la passation. Un questionnaire sur les manifestations non motrices de la maladie de Parkinson a été élaboré et sera prochainement testé en condition « on » et « off » (Chaudhuri *et al.*, 2006).

Hypothèses physiopathologiques

La physiopathologie des FNM est peu connue. La fréquence des FNM semble être liée à la sévérité de la maladie de Parkinson (Witjas *et al.*, 2002). Leur lien fréquent avec les fluctuations motrices et leur amélioration en général sous adaptation des traitements dopaminergiques laissent à penser que le système dopaminergique est très impliqué (Riley et Lang, 1993 ; Maricle *et al.*, 1998). Celui-ci modulerait d'autres systèmes, notamment le système adrénergique en ce qui concerne les fluctuations dysautonomiques (Baratti et

Tableau IV. Auto-questionnaire patient des symptômes de « fluctuations de fin de dose » (d'après Stacy *et al.*, 2005).

Symptômes non moteurs	Symptômes moteurs
Fatigue	Mouvements lents
Lenteur de la pensée	Habilité réduite
Anxiété	Déséquilibre
Idées sombres ou tristesse	Tremblements
Engourdissement ou fourmillements	Lenteur
Crampes douloureuses	Difficulté à se lever d'une chaise
Impatience des jambes	Raideur musculaire le matin au réveil
Modification de l'humeur	Sensation de faiblesse
Torpeur	Difficulté à parler/articuler
Troubles urinaires	Lenteur matinale avant la prise de traitement
Douleur	Raideur musculaire diffuse
Chaud/froid	Raideur musculaire la nuit
Transpiration	Crampes musculaires
Inconfort abdominal	Lenteur la nuit
Attaques de panique	Raideur musculaire l'après-midi
Gêne thoracique	Difficulté pour avaler

Calzetti, 1984 ; Sage et Mark, 1995). Pour les fluctuations de l'humeur et l'anxiété, la modulation se ferait sur le système sérotoninergique, qui est altéré dans la maladie de Parkinson (Scholtissen *et al.*, 2006). Cependant, dans les manifestations anxio-dépressives, d'autres systèmes peuvent être impliqués. Rémy *et al.* (2005), à partir d'une étude en imagerie fonctionnelle, privilégient plutôt un déficit du système noradrénergique et dopaminergique dans le système limbique. Une hypothèse récente concernant les fluctuations de l'humeur serait qu'il existerait une altération de la modulation dopaminergique sur le noyau caudé, le cortex cingulaire antérieur ou le cortex orbito-frontal qui tous innervent le cortex cingulaire postérieur. Ce dernier est très impliqué dans la régulation de l'humeur et de l'anxiété (Black *et al.*, 2005). Les traitements dopaminergiques peuvent aussi être responsables de certaines manifestations fluctuantes telles que les hallucinations, la somnolence, l'hypotension orthostatique ou les douleurs abdominales.

Thérapeutique

Le traitement des fluctuations non motrices n'est pas spécifique. La plupart de ces manifestations, qu'elles soient psychiques douloureuses ou dysautonomiques, sont

souvent liées aux périodes d'akinésie de fin de dose et répondent généralement aux adaptations thérapeutiques réalisées habituellement dans ce type de complications : prises plus fréquentes de levodopa, prescription d'inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), introduction ou plus souvent augmentation des doses d'agonistes dopaminergiques. En cas de doute diagnostique, notamment lors de sensations d'oppression thoracique survenant pendant un blocage moteur ou lors de manifestations d'anxiété sévère, l'utilisation de traitements rapidement actifs tels que l'apomorphine en sous-cutanée ou la forme orodispersible de levodopa permet souvent d'améliorer la symptomatologie et de conclure quant à sa nature. Une étude a mis en évidence que les manifestations anxieuses ou les fluctuations de l'humeur chez les patients parkinsoniens de sexe masculin s'amélioreraient sous traitement par gel de testostérone en cas de baisse de celle-ci (Okun *et al.*, 2002).

La stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques est une des thérapeutiques les plus efficaces : à la fois sur les signes cardinaux mais aussi sur les dyskinésies et les fluctuations motrices. Il était intéressant de connaître le devenir des FNM après stimulation chronique à haute fréquence. Une étude récente utili-

sant le même questionnaire dirigé décrit précédemment (Witjas *et al.*, 2002) a mis en évidence que le nombre de FNM rapportées diminuait nettement après stimulation des noyaux sous-thalamiques (Witjas *et al.*, à paraître). Les fluctuations sensitivo-douloureuses semblent les plus améliorées (84 p. 100 de diminution), suivies des fluctuations dysautonomiques et cognitives (amélioration de 60 p. 100). Les fluctuations psychiques étaient les moins sensibles à la stimulation (moins de 30 p. 100 de diminution). La corrélation entre l'état moteur et la présence des FNM était beaucoup moins significative qu'en préopératoire. La majorité des patients trouvait que les symptômes non moteurs survenaient généralement de façon indépendante, en partie parce que les périodes akinétiques étaient beaucoup moins ressenties par les patients sous stimulation. Certaines fluctuations comme les crises sudorales, l'akathisie ou le ralentissement idéatoire avaient une réponse majeure à la stimulation. La fatigue restait une des fluctuations les plus fréquentes chez les patients opérés. Cependant, ces modifications observées au décours de la stimulation doivent être analysées en tenant compte des changements des traitements dopaminergiques. Certains effets peuvent être consécutifs à la réduction voire l'arrêt des médicaments antiparkinsoniens.

Conclusion

Les fluctuations non motrices, longtemps sous-estimées, sont des manifestations fréquentes, précoces et parfois gênantes de la maladie de Parkinson. Leur reconnaissance est nécessaire afin d'adapter la prise en charge thérapeutique et d'éviter parfois des investigations paracliniques inutiles. Une prise en compte des FNM dans les échelles d'évaluation de la maladie de Parkinson est en cours d'évaluation.

Références

- AZULAY JP, DURIF F, ROGEZ R, TRANCHANT C, BOURDEIX I, RERAT K. (2005). Precoce survey: a new self-assessment patient card to early detection and management of Parkinson's disease fluctuations. *Mov Disord*, 20: 399.
- AZULAY JP, WITJAS T, RÉGIS J *et al.* (2007). Effet de la stimulation du noyau sous-thalamique sur

- les conduites addictives dans la maladie de Parkinson. *Rev Neurol (Paris)*, 163 : 1S41-1S43.
- BALL B. (1882). De l'insanité dans la paralysie agitante. *L'enc phale*, 2 : 22-32.
- BARATTI M, CALZETTI S. (1984). Fluctuation of arterial blood pressure during end-of-dose akinesia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 47: 1241-1243.
- BLACK KJ, HERSHEY T, HARTLEIN JM, CARL JL, PERLMUTTER JS. (2005). Levodopa challenge neuroimaging of levodopa-related mood fluctuations in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*, 30: 590-601.
- BROWN RD, MARSDEN CD, QUINN N, WYKE MA. (1984). Alterations in cognitive performance and affect arousal state during fluctuations in motor function in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 47: 454-465.
- CANTELO R, GILLI M, RICCIO A, BERGAMASO B. (1986). Mood changes associated with "end of dose deterioration" in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 49: 1182-1190.
- CHAUDHURI KR, MARTINEZ-MARTIN P, SHAPIRA AHV *et al.* (2004). International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMS-Quest study. *Mov Disord*, 21: 916-923.
- FÉNELON G, MAHIEUX F, HUON R, ZIEGLER M. (2000). Hallucinations in Parkinson's disease. Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*, 123: 733-745.
- FERNANDEZ W, STERN G. (1992). Hallucinations and parkinsonian motor fluctuations. *Behav Neurol*, 5: 83-86.
- GIUFFRIDA R, VINGERHOETS FJG, BOGOUSLAVSKY J, GHKA J. (2005). Syndromes douloureux de la maladie de Parkinson. *Rev Neurol (Paris)*, 161: 407-418.
- GOETZ CG, LUTGE W, TANNER CM. (1986) Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurology*, 36: 73-75.
- GOETZ CG, TANNER CM, LEVY M, WILSON RS, GARRON DC. (1986) Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 1: 45-49.
- GUNAL DI, NURICALIHI K, TUNCER N, BEKIROGLU N, AKTAN S. (2002). The clinical profile of nonmotor fluctuations in Parkinson's disease patients. *Can J Neurol Sci*, 29: 61-64.
- HILLEN ME, SAGE JI. (1996). Non-motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology*, 47: 1180-1183.
- KARLSEN K, LARSEN JP, TANDBERG E, JORGENSEN K. (1999). Fatigue in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 14: 237-241.
- KOLLER WC. (1984). Sensory symptoms in Parkinson's disease. *Neurology*, 34: 957-959.
- LANG AE, JOHNSON K. (1987). Akathisia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology*, 37: 477-481.
- LOU JS, KEARNS G, BENICE T *et al.* (2003). Levodopa improves physical fatigue in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mov Disord*, 18: 1108-14.
- MARICLE RA, NUTT JG, VALENTINE RJ, CARTER JH. (1995). Dose-response relationship of levodopa with mood and anxiety in fluctuating Parkinson's disease: a double-blind, placebo controlled study. *Neurology*, 45: 1757-1760.
- MARICLE RA, VALENTINE RJ, CARTER JH, NUTT JG. (1998). Mood response to levodopa infusion in early Parkinson's disease. *Neurology*, 50: 1890-1892.
- MARSDEN CD, PARKES JD. (1976). "On-off" effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet*, 1(7954): 292-296.
- MENZA MA, SAGE J, MARSHALL E, CODY R, DUVOISIN R. (1990). Mood changes and "on-off" phenomena in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 5: 148-151.
- OKUN MS, WALTER BL, McDONALD WM *et al.* (2002). Beneficial effects of testosterone replacement for the nonmotor symptoms of Parkinson disease. *Arch Neurol*, 59: 1750-1753.
- POEWE W, BERGER W, BENKE W, SCHELOSKY L. (1991). High-speed memory scanning in Parkinson's disease: adverse effects of levodopa. *Ann Neurol*, 29: 670-673.
- QUINN NP, KOLLER WC, LANG AE, MARSDEN CD. (1986). Painful Parkinson's disease. *Lancet*, 1: 1366-1369.
- RACETTE BA, HARTLEIN JM, HERSHEY T, MINK JW, PERLMUTTER JS, BLACK KJ. (2002). Clinical features and comorbidity of mood fluctuations in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14: 438-442.
- RAUDINO F. (2001). Non motor off in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 104: 312-315.
- RÉMY P, DODER M, LEES A, TURJANSKI N, BROOKS D. (2005). Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*, 128: 1314-1322.
- RICHARD IH, JUSTUS AW, KURLAN R. (2004). Relationship between mood and motor fluctuations in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 13: 35-41.
- RILEY DE, LANG AE. (1993). The spectrum of levodopa-related fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*, 43: 1459-1464.
- SAGE JI, MARK MH. (1995). Drenching sweats as an "off" phenomenon in Parkinson's disease: treatment and relation to plasma levodopa profile. *Ann Neurol*, 37: 120-122.
- SCHOLTISSEN B, VERHEY FR, STEINBUSCH HW, LEENTJENS AF. (2006). Serotonergic mechanisms in Parkinson's disease: opposing results from preclinical and clinical data. *J Neural Transm*, 113: 59-73.
- STACY M, BOWRON A, GUTTMAN M *et al.* (2005). Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Mov Disord*, 20: 726-733.
- SWINN L, SCHRAG A, VISWANATHAN R, BLOEM BR, LEES A, QUINN N. (2003). Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 18: 1459-1463.
- VAZQUEZ A, JIMENEZ-JIMENEZ FJ, GARCIA-RUIZ P, GARCIA-URRA D. (1993). "Panic attacks" in Parkinson's disease. A long-term complication of levodopa therapy. *Arch Neurol*, 87: 14-18.
- WITJAS T, KAPHAN E, AZULAY JP *et al.* (2002). Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology*, 59: 408-413.
- WITJAS T, KAPHAN E, RÉGIS J, JOUVE E, ALI CHÉRIF A, PÉRAGUT JC, AZULAY JP. (2007). Effects of chronic subthalamic stimulation on nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord*, Epub ahead of print.